

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И СООБЩЕНИЯ

SCIENTIFIC REVIEWS AND REPORTS

DOI: 10.12731/wsd-2017-4-174-204

УДК 612.825

МОЖЕТ ЛИ МЕЛАТОНИН ЭФФЕКТИВНО ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ РАЗЛИЧНЫХ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВ И ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ?

Беккер Р.А., Ханнанова А.Н., Быков Ю.В.

Цель исследования. Изучить и обобщить имеющуюся доказательную базу для применения мелатонина в качестве корректора побочных эффектов психотропных лекарств и электросудорожной терапии, и представить читателю соответствующие выводы.

Методология проведения работы. Авторами был проведён поиск литературы о применении мелатонина в качестве корректора побочных эффектов психотропных лекарств и электросудорожной терапии в PubMed и Google Scholar. Найденные в результате этого поиска литературные данные представлены в настоящей статье.

Результаты. Полученные нами в результате данного обзора литературы данные свидетельствуют о том, что мелатонин может быть эффективно использован как в монотерапии, так и в комбинации с другими корректорами с целью уменьшения ряда побочных эффектов психотропных лекарств и электросудорожной терапии, и заслуживает дальнейшего изучения в этом качестве. Доказательная база по его применению различна для различных побочных эффектов. Наибольшая доказательная база имеется об эффективности применения мелатонина в предотвращении и лечении диссомнических нарушений, нарушений памяти и когнитивных функций, акатизии, поздних дискинезий, а также метаболического синдрома.

Область применения результатов. Полученные нами результаты могут применяться в психиатрии, неврологии и наркологии, а также во всех тех областях общесоматической медицины, в которых находят своё применение психотропные препараты.

Ключевые слова: мелатонин; лекарственная инсомния; поздние дискинезии; акатизия; метаболический синдром; антипсихотики; антидепрессанты; электросудорожная терапия; побочные эффекты; эпифиз.

CAN MELATONIN BE EFFECTIVELY USED TO DIMINISH SIDE EFFECTS OF VARIOUS PSYCHOTROPIC DRUGS AND ELECTROCONVULSIVE THERAPY?

Bekker R.A., Khannanova A.N., Bykov Yu.V.

Purpose. To study and summarize the existing evidence base for the use of melatonin as a mean to counteract or diminish the side effects of various psychotropic drugs and electroconvulsive therapy, and to provide the reader with relevant conclusions.

Methodology. The authors have searched for the scientific literature regarding the use of melatonin as a mean to counteract or diminish the side effects of various psychotropic drugs and electroconvulsive therapy, using the PubMed and Google Scholar as a search tool. Then the authors thoroughly reviewed the data they found. The resulting review is presented in this article.

Results. The data we have obtained from this review of the literature indicate that melatonin can be effectively used both in monotherapy and in combination with other therapeutic means in order to reduce several different side effects of psychotropic drugs and electroconvulsive therapy. Melatonin also deserves further study in this regard. The evidence base for its use in this manner is very variable in quality for different side effects. For now, the greatest evidence base exists regarding the potential effectiveness of melatonin in the prevention and treatment of drug-induced insomnia, memory and cognitive impairment, akathisia, tardive dyskinesias, and metabolic syndrome.

Practical implications. The results we have obtained can be widely applied in psychiatry, neurology and addiction medicine, as well as in all those areas of general medicine, which make use of psychotropic drugs.

Keywords: *melatonin; drug-induced insomnia; tardive dyskinesias; akathisia; metabolic syndrome; antipsychotics; antidepressants; electroconvulsive therapy; side effects; epiphysis.*

Введение

За последние 15 лет применение психофармакотерапии (ПФТ) во всём мире значительно возросло. Так, только в США количество ежегодно выписываемых рецептов на антипсихотики (АП) за период с 1997 по 2007 год увеличилось с 2,2 млн до 3,9 млн [Shulman M. et al, 2014]. Параллельно во всем мире растёт и потребление антидепрессантов (АД). Сегодня эта группа препаратов занимает девятое место среди всех лекарств рецептурного отпуска, с ежегодным мировым бюджетом в 20 миллиардов долларов [Vilhelmsson A., 2013]. АП и АД используются в психиатрии более 60 лет. При этом АП используются в основном для лечения психозов различного генеза (при шизофрении и других расстройствах шизофренического спектра, при биполярном аффективном расстройстве (БАР), психотических депрессиях, органических психозах, делириозных состояниях, неврологических расстройствах, таких, как болезнь Паркинсона или рассеянный склероз и др.). Широко используются АП также для потенцирования действия АД при непсихотических депрессиях, обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), тревожных расстройствах и др. [Scarff J.R., Casey D.A., 2011; Khasawneh F.T., Shankar G.S., 2014; Krill R.A., Kumra S., 2014]. С другой же стороны, АД широко используются для лечения депрессивных состояний различного генеза, тревожных и невротических состояний, психосоматических заболеваний, хронических болевых синдромов и др. [Scarff J.R., Casey D.A., 2011; Khasawneh F.T., Shankar G.S., 2014; Krill R.A., Kumra S., 2014].

Первое поколение АП – типичные антипсихотики (ТАП), иначе называемые нейролептиками, были введены в практику ещё в 50-х годах XX века. Принято считать, что их терапевтическое действие реализуется в основном за счёт блокады дофаминовых D_2 рецепторов и вызываемых этой блокадой вторичных изменений кругооборота дофамина, плотности рецепторов, экспрессии генов в нейронах и др. Высокое сродство ТАП к этому подтипу дофаминовых рецепторов обуславливает их высокую эффективность в купировании состояний острого психомоторного возбуждения, агрессивности, а также продуктивной психопатологической симптоматики (бред, галлюцинаций, нарушений мышления и восприятия). Однако блокада D_2 рецепторов сопряжена не только с развитием

АП эффекта (который считают результатом блокады данного подтипа рецепторов в мезолимбических проводящих путях), но и с развитием ряда характерных для данной подгруппы психотропных препаратов побочных эффектов (ПЭ). В частности, с блокадой D_2 рецепторов nigростриарной системы связывают риск развития экстрапирамидного синдрома (ЭПС) и акатизии, с блокадой D_2 рецепторов эмоциональных центров лимбической системы – риск развития нейролептической депрессии и ангедонии, с блокадой D_2 рецепторов префронтальной коры – нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром (NIDS), апатию, абулию, когнитивные нарушения, а с блокадой D_2 рецепторов тубероинфундибулярного пути (в частности, D_2 рецепторов лактотропных клеток передней доли гипофиза) – риск развития гиперпролактинемии и других гормональных нарушений [Khasawneh F.T., Shankar G.S., 2014; Divac N. et al, 2014].

В связи с этим, делались попытки создания АП, вызывающих меньше ПЭ данного класса. Это привело к созданию в 90-х годах атипичных АП (ААП), названных так за то, что они вызывают меньше неврологических ПЭ (в частности, ЭПС и акатизии), чем ТАП [Leucht S. et al, 1999]. Объяснением более низкой склонности ААП вызывать ЭПС и акатизию, вторичный NIDS, нейролептические депрессии и другие ПЭ, характерные для ТАП, является то, что они в большей мере блокируют $5\text{-HT}_{2A/C}$ (большинство ААП) или стимулируют 5-HT_{1A} (арипипразол, брекспипразол) рецепторы, чем блокируют D_2 рецепторы. А блокада $5\text{-HT}_{2A/C}$ либо стимуляция 5-HT_{1A} рецепторов косвенным механизмом приводит к повышению уровня дофамина в nigростриарной системе, префронтальной коре, эмоциональных центрах лимбика, без влияния на уровень дофамина в мезокортикальных проводящих путях. Таким образом снижается степень функциональной блокады D_2 рецепторов в тех областях мозга, где их блокада нежелательна, но без снижения уровня блокады D_2 рецепторов в тех областях мозга, в которых она обеспечивает АП эффект. Кроме того, важное значение имеет также то, что ААП занимают D_2 рецепторы на менее продолжительное время (быстрее диссоциируют из связи с рецептором). Также многие из ААП в терапевтических дозах блокируют меньшую долю D_2 рецепторов мозга, особенно тех областей, где блокада D_2 рецепторов нежелательна. Существенно и то, что связывание многих ААП с D_2 рецепторами зависит от конфигурации рецептора (возбуждённой или нет, $D_2\text{short}$ или $D_2\text{long}$) и от микроокружения рецептора. Это приводит к тому, что степень функциональной D_2 блокады выше в перевозбуждённых участках мозга, а также к более селективному связыванию ААП с D_2 ре-

цепторами именно в мезолимбических проводящих путях, при меньшей тропности по отношению к D_2 рецепторам nigростриарной и тубероинфундибулярной систем, префронтальной коры [Findling R.L. et al, 2005].

Вместе с тем, ААП также не лишены своих специфических ПЭ, причём некоторые ПЭ, свойственные ААП, являются своего рода продолжением их достоинств. Так, 5-НТ_{2С} блокада, способствуя уменьшению ЭПС и акатизии и оказывая антидепрессивное действие, одновременно способствует и прибавке массы тела, повышению аппетита, развитию метаболических нарушений [Khasawneh F.T., Shankar G.S., 2014]. Вследствие этого, общая частота ПЭ при применении ААП и ТАП либо не различается, либо различается достаточно мало. Это подтверждается недавними статистическими исследованиями, сравнивавшими общую частоту развития ПЭ при терапии ААП и ТАП. Однако между данными группами АП наблюдаются значительные различия в характере наиболее типичных для каждой подгруппы ПЭ. Для применения ТАП более характерны ЭПС, акатизия и другие неврологические ПЭ, NIDS, нейролептические депрессии, гиперпролактинемия, в то время как для большинства ААП более характерны прибавка массы тела, повышение аппетита, метаболические нарушения [Lieberman J.A. et al, 2005; Jones P.V. et al, 2006].

Среди ПЭ, возникающих при терапии АП и в особенности рядом ААП, а также некоторыми АД (например, миртазапином, трициклическими антидепрессантами – ТЦА) особое место по вредному влиянию на качество и продолжительность жизни больных занимает метаболический синдром (МС), проявляющийся такими симптомами, как повышение массы тела вплоть до морбидного ожирения, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипергликемия и/или гиперинсулинемия, артериальная гипертензия [Daniels S.R. et al, 2005; Correll C.U. et al, 2009; Maayan L., Correll C.U., 2011; De Hert M. et al, 2011 (a)]. Кроме того, ряд АП (особенно клозапин) и многие АД, особенно класса ТЦА, вызывают антихолинергические эффекты (запоры, задержка мочи, сухость во рту, нарушение зрения, а также когнитивные расстройства) [ML et al, 2006]. Многие АП, а также АД класса ТЦА, вызывают нежелательную седацию, связанную с Н₁ гистаминовой блокадой, ортостатическую гипотензию и тахикардию, которую связывают с α_1 адренергической блокадой [Stahl S.M., 2013].

Все АП, в особенности ТАП, но также и ААП при высоких дозах (в которых они теряют свою «атипичность»), или при индивидуальной повышенной чувствительности больного, способны вызывать различные ЭПС, в частности такие синдромы, как акатизия, острые дистонии, поздние диски-

незии (ПД), лекарственный паркинсонизм. Особенно опасным осложнением терапии АП и своего рода крайним проявлением ЭПС является злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). Важно подчеркнуть, что, хотя ЗНС чаще возникает при терапии мощными высокопотентными ТАП в высоких дозах, но он описан и может встречаться при терапии любыми АП, даже наиболее «атипичными» и наименее склонными давать ЭПС, такими, как клозапин и кветиапин, и даже при сравнительно малых дозах [Scarff J.R., Casey D.A., 2011; Khasawneh F.T., Shankar G.S., 2014]. Помимо этого, практически все АП и многие АД способны вызывать гиперпролактинемия. Этот побочный эффект также является общим для ААП и ТАП. Однако потенциал для его развития у разных препаратов и у разных их классов различен. Большинство ААП вызывают менее выраженную гиперпролактинемия, чем ТАП. Исключениями из этого правила являются рисперидон и палиперидон (частота этого побочного эффекта на них достигает 60% у женщин и 40% у мужчин), амисульприд и сульпирид. Это, как предполагается, связано с тем, что упомянутые ААП имеют высокую тропность к D_2 рецепторам тубероинфундибулярного тракта [Kleinberg D.L. et al, 1999; Stahl S.M., 2013].

До 43% пациентов, принимающих АП и АД, сообщают о проблемах с сексуальной функцией [Wallace M., 2001]. Причины сексуальной дисфункции при приёме АП и АД многообразны и не сводятся только к развитию на их фоне гиперпролактинемии и связанной с нею рефрактерности к сексуальным стимулам. Как известно, пролактин является физиологическим гормоном, вызывающим кратковременное исчезновение желания продолжать половую активность после достижения оргазма. Он также обуславливает снижение половой активности у беременных и кормящих, и частично ответственен за снижение половой активности при боли, стрессе, тревожности, депрессии. Но также известно, что в снижении либидо, аноргазмии, ухудшении эректильной функции у мужчин и фригидности у женщин, принимающих те или иные АП или АД, могут быть задействованы и другие механизмы, например, снижение дофаминергической активности в центрах удовольствия и сексуальных центрах мозга, развивающийся при их приёме гипогонадизм, М-холинолитические и α_1 адренблокусирующие влияния, способные затруднять эрекцию, эякуляцию и достижение оргазма [Stahl S.M., 2013].

Известно также, что практически все АП и ряд АД (например, ТЦА, циталопрам) обладают той или иной степенью кардиотоксичности. Так, в частности, показано, что АП могут уменьшать сократимость миокарда и сердечный выброс, нарушать функцию сократительных ферментов в кар-

диомиоцитах, повышать уровни циркулирующих в крови катехоламинов (как реакция на блокаду α -адренорецепторов и дофаминовых рецепторов), замедлять проводимость атриовентрикулярного узла и внутрижелудочковую проводимость, удлинять рефрактерный период [Sadock B.J., Sadock V.A., 2011]. Это, в свою очередь, может приводить к характерным изменениям на ЭКГ. Так, в частности, хлорпромазин и другие низкопотентные АП, а также ТЦА, могут вызывать удлинение интервалов QT и PR, снижение высоты зубца Т, депрессию ST сегмента. Аналогичная способность удлинять интервал QT описана и у многих современных ААП, в частности, таких, как сертиндол, зипрасидон и другие [Sadock B.J., Sadock V.A., 2011]. А это может привести к развитию опасных желудочковых аритмий, в частности, типа *torsades de pointes*, фибрилляции желудочков и синдрома внезапной сердечной смерти. Частота внезапной сердечной смерти среди пациентов, принимающих АП, примерно вдвое выше, чем среди населения в целом [Ray W.A. et al, 2009].

Кроме того, АП и АД могут также вызывать гипокалиемию или гипонатриемию. Описаны, в частности, случаи развития опасной гипокалиемии при терапии оланзапином [Huang G. et al, 2014], кветиапином, особенно при быстром наращивании доз [Lin Y.C. et al, 2008], рисперидоном [Raviña T. et al, 2007] и другими АП [Lao H.Y., 1991]. Гипокалиемию, в свою очередь, повышает риск проявления кардиотоксических эффектов АП и АД [Sadock B.J., Sadock V.A., 2011]. Среди других электролитных нарушений, вызываемых АП и АД, важное значение имеют также гипокальциемия и гипомagneзиемия, связанная с воздействием АП или АД на кальциевые каналы клеток, изменением активности кальмодулина и др. В частности, опасная гипокальциемия и гипомagneзиемия описана при терапии рисперидоном [Milovanovic D.R. et al, 2010], амисульпридом [Stevenson R.J., 2010], флуфеназином (модитеном) и трифлуоперазином (трифтазином) [Aruna A.S., Murgungi J.H., 2005] и др. Между тем гипокальциемия и гипомagneзиемия также является важным фактором риска возникновения сердечных аритмий при терапии АП или АД [Sadock B.J., Sadock V.A., 2011].

Известно также, что все АП и АД могут снижать судорожный порог. Наиболее выражена эта способность у низкопотентных фенотиазиновых и тиоксантеновых АП (например, хлорпромазина, хлорпротиксена) и особенно у клозапина, а среди АД – у ТЦА (особенно кломипрамина), у мапротилина и у бупропиона [Pacia S.V., Devinsky O., 1994].

Не лишены своих специфических ПЭ и препараты группы АД. Так, в частности, при терапии многими АД, особенно классов СИОЗС и СИ-

ОЗСиН, могут наблюдаться снижение яркости оргазма вплоть до полной аноргазмии, снижение либидо у обоих полов, торможение эякуляции и нарушение эректильной функции у мужчин. При терапии этими препаратами также часто встречается бессонница, обострение тревоги, акатизия, бруксизм, иногда ЭПС. С другой стороны, терапия АД класса ТЦА часто сопровождается развитием кардиотоксических ПЭ (тахикардия, удлинение интервала QT, сердечные аритмии), антихолинергическими ПЭ, прибавкой массы тела вплоть до ожирения, повышением аппетита, развитием МС [Pacia S.V., Devinsky O., 1994].

Электросудорожная терапия (ЭСТ) достаточно часто сопровождается теми или иными когнитивными нарушениями (нарушениями памяти, концентрации внимания и др.), частота и тяжесть которых зависит от многих факторов, таких, как возраст больного, характер и тяжесть психической патологии, способ наложения электродов и др. [Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2016 (а)]. Для минимизации её побочного когнитивного действия предложены различные методы, в том числе и фармакологические [Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2016 (b)].

Устранение ПЭ от психиатрического лечения вообще является трудной клинической задачей, при этом не всегда достигается необходимый результат [Pringsheim T. et al, 2011].

В последние годы гормон шишковидной железы – мелатонин – все чаще рассматривается в качестве терапевтического агента при многих психических заболеваниях [Maldonado M.D. et al, 2009]. Например, при шизофрении [Morega-Fumero A.L., Abreu-Gonzalez P. et al, 2013], сезонном аффективном расстройстве (САР) [Yildiz M., et al, 2016], БАП [Dodd S. et al, 2015], депрессивных расстройствах [Maldonado M.D. et al, 2009], заболеваниях аутистического спектра [Tordjman S. et al, 2013], тревожных расстройствах [Hansen M.V. et al, 2014] и др.

Однако целью данного обзора является рассмотрение вопросов применения мелатонина не в качестве средства лечения тех или иных психических расстройств, а в качестве средства коррекции ПЭ от психиатрического лечения.

Когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения являются частым побочным эффектом как при проведении ЭСТ, так и при ПФТ [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2015]. При этом хорошо известно, что когнитивные нарушения при ПФТ тесно коррелируют с вызываемыми некоторыми психотропными препаратами

(например, АД групп СИОЗС, СИОЗСИН, многими АП) диссомническими нарушениями – бессонницей, ухудшением качества сна («поверхностный, беспокойный сон»), нарушением его фазовой структуры, ночной акатизией, синдромом беспокойных ног и др. [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2015]. С другой стороны, известно также, что применение снотворных бензодиазепинового и барбитурового ряда и Z-лекарств ассоциировано со снижением секреции мелатонина, наступающим, видимо, вследствие ГАМКергического угнетения активности эпифиза. Предполагается, что это может быть одним из механизмов вызываемых бензодиазепинами, барбитуратами и Z-лекарствами когнитивных нарушений [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2015; Vermeeren A., Coenen A.M., 2011].

Известно также, что мелатонин обладает выраженными прокогнитивными свойствами, то есть способностью улучшать когнитивные функции, не зависящей от его положительного влияния на сон и циркадные ритмы. Мелатонин улучшает когнитивное функционирование в самых разных контекстах: у здоровых добровольцев [Scheuer C. et al, 2016], у больных шизофренией и БАР на фоне синдрома отмены бензодиазепинов и пост-бензодиазепиновых когнитивных нарушений [Baandrup L. et al, 2017], у больных с первичными диссомническими нарушениями и у больных с нейродегенеративными заболеваниями [Trotti L.M., Karroum E.G., 2016]. Поэтому мелатонин предложен в качестве средства коррекции как когнитивных нарушений, вызываемых ПФТ [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2015], так и когнитивных нарушений, возникающих при проведении ЭСТ [Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2016 (b)].

Диссомнические нарушения

Диссомния в той или иной форме (бессонница, трудности с засыпанием, беспокойный, поверхностный сон, ночные пробуждения, ночная акатизия или синдром беспокойных ног) является частым побочным эффектом при приёме многих видов психотропных препаратов, в частности психостимуляторов, некоторых АД (особенно из классов СИОЗС или СИОЗСИН, ИМАО, но также встречается и при приёме некоторых мало седативных ТЦА, таких, например, как имипрамин, дезипрамин), некоторых АП, особенно высокопотентных и неседативных (то есть более склонных вызывать акатизию) [Stahl S.M., 2013].

В то же время известно, что мелатонин, являясь одним из важных физиологических регуляторов процессов сна и бодрствования, способен корректировать диссомнические нарушения в самых разных контекстах,

и в том числе диссомнию, вызванную побочными эффектами психотропной терапии. При этом важно отметить, что мелатонин как корректор диссомнии, вызванной психотропным лечением, имеет ряд преимуществ перед бензодиазепинами: физиологичность действия, наличие попутного положительного влияния на десинхроноз циркадных ритмов и на нарушения архитектуры и фазовой структуры сна, отсутствие склонности усиливать седативное действие ПФТ днём, отсутствие риска зависимости и наркогенного потенциала [Быков Ю.В. с соавт, 2016 (с)].

Нейропротекция мелатонином при проведении ПФТ

Известно, что некоторые психотропные препараты, в частности психостимуляторы (амфетамин, метамфетамин, метилфенидат), ассоциированы с повышением вероятности апоптоза нервных клеток (гибель от перевозбуждения, т. н. эксайтотоксичность) и с повышением секреции провоспалительных цитокинов, а также таких про-апоптотических белков, как Вах [Permpoonputtana K. et al, 2012]. В то же время мелатонин, являясь мощным антиоксидантом, нейропротектором и противовоспалительным веществом, снижает нейротоксичность психостимуляторов, уменьшает риск возникновения апоптоза нервных клеток на фоне их применения [Permpoonputtana K. et al, 2012], и повышает эффективность терапии психостимуляторами таких ключевых симптомов СДВГ, как нарушения концентрации внимания, гиперактивность, импульсивность, одновременно уменьшая вызываемые ими нарушения сна [Mohammadi M.R. et al, 2012; Golmirzaei J. et al, 2016].

Экстрапирамидные нарушения

Поздние дискинезии

Давно известно, что длительное назначение АП связано с различными расстройствами двигательной сферы. Наиболее инвалидизирующими из них являются ПД [Shamir E. et al, 2001]. Приводятся данные, что ПД диагностируется у 3–5% пациентов, получавших АП в течение первых 5 лет и у 68% пациентов через 20–25 лет на фоне постоянного приёма АП [Glazer W.M. et al, 1993; Jeste D.V., 1999; 2004]. Введение в практику ААП снизило риски развития ПД, но не свело их к нулю. Систематический обзор современной литературы свидетельствует о том, что ежегодная заболеваемость ПД на фоне приёма ААП составляет около 1% [Castro F. et al, 2011]. Патофизиология ПД до сих пор до конца не ясна. Общепринятого (стандартного) и имеющего строго доказанную эффективность лечения

для этого осложнения на данный момент не существует [Shamir E. et al, 2001; Lohr J.B. et al, 2003].

Возникающая на фоне длительной блокады D_2 рецепторов при приёме АП компенсаторная гиперчувствительность этих рецепторов, а также вызванная блокадой D_2 рецепторов NMDA-опосредованная эксайтотоксичность, окислительный стресс и повышенное образование свободных радикалов в нигростриарной системе, как сегодня принято считать, являются наиболее вероятными основными патофизиологическими механизмами развития ПД [Shamir E. et al, 2001; Castro F. et al, 2011; Lohr J.B. et al, 2003; Lai I.C., Chen M.L., Wang Y.C. et al, 2011]. С другой стороны, известно, что мелатонин является мощным антиоксидантом и что он способен снижать образование различных свободных радикалов и активных промежуточных форм кислорода, а также обезвреживать или нейтрализовать уже образовавшиеся свободные радикалы [Castro F. et al, 2011]. Также известно, что мелатонин снижает дофаминергическую активность в стриатуме [Zisapel N., 2001] и уменьшает высвобождение дофамина в гипоталамусе, гиппокампе, продолговатом мозге и сетчатке [Shamir E. et al, 2001; Castro F. et al, 2011; Lai I.C. et al, 2011]. Модуляция мелатонином активности дофаминергических проводящих путей, развитие компенсаторной гиперактивности в которых играет роль в патогенезе ПД у человека, даёт теоретические основания для его применения в лечении и профилактике ПД [Zisapel N., 2001].

Эксперименты на животных, которым было проведено удаление эпифиза (пинеалэктомия), по сравнению с интактными животными (крысами) показали, что наличие интактного эпифиза играет важную защитную роль в отношении риска возникновения двигательных нарушений, и что у пинеалэктомированных животных риск развития ПД при длительном введении АП значительно повышается. Было также показано, что пинеалэктомия утяжеляет уже имеющуюся орофациальную ПД у экспериментальных животных [Sandyk R., 1990]. Кроме того, было показано, что частота встречаемости кальцификации шишковидной железы (определяемой как наличие в ней кальцификатов более чем 1 см в диаметре) у пациентов с БАР в 25 раз больше, чем у пациентов без психической патологии, и в 10 раз больше, чем у пациентов с шизофренией. Между тем, повышенная чувствительность больных с БАР к развитию ЭПС на фоне приёма АП, и повышенный у них риск развития ПД, по сравнению с больными шизофренией, известны давно [Sandyk R., 1990 (a), (b)].

Эти наблюдения позволили в 90-х годах прошлого века сформулировать теорию, согласно которой, нарушение выработки мелатонина под

влиянием АП, также может играть роль в патофизиологических механизмах развития ПД [Sandyk R., Kay S.R., 1991]. Тогда же было выдвинуто предположение, что именно изменения секреции мелатонина во время маниакальных и депрессивных эпизодов могут объяснять более высокий риск развития ЭПС и ПД у больных с аффективными расстройствами в острофазовых состояниях, по сравнению с интермиссиями [Sandyk R., 1990 (b)].

Позже исследования по патофизиологии ПД сосредоточились на изучении генов, вовлечённых в реализацию защиты клеток от эксайтотоксичности, окислительного стресса и свободнорадикального повреждения [Cho C.H., Lee H.J., 2013]. Некоторые фармакогенетические исследования обнаружили положительную корреляцию между риском развития ПД и степенью внутриклеточного окислительного стресса, реализующуюся через полиморфизм генов, участвующих в механизмах антиоксидантной защиты клеток, и генов, влияющих на образование и метаболизм дофамина и мелатонина [Cho C.H., Lee H.J., 2013]. В частности, некоторые исследования показывают статистическую связь между определёнными полиморфизмами в генах мелатониновых рецепторов (MTNR1A, MTNR1B), и вероятностью возникновения ПД на фоне приёма АП [Lai I.C. et al, 2011].

Так, в частности, генетическое обследование 418 стационарных больных (256 больных с шизофренией – группа исследования: больные с ПД, 162 больных с шизофренией – контрольная группа: больные без ПД) показало статистически достоверную связь между гаплотипом ATG в гене MTNR1A, и вероятностью наличия ПД, по сравнению с контрольной группой без ПД [Lai I.C. et al, 2011].

Показано, что как *in vitro*, так и *in vivo* мелатонин в 6–10 раз более эффективен как антиоксидант, чем витамин Е [Castro F. et al, 2011]. Это дало основание предположить, что мелатонин может обладать большей, по сравнению с витамином Е, терапевтической эффективностью в отношении профилактики и коррекции ПД [Castro F. et al, 2011]. Эксперименты на животных подтвердили это предположение. В частности, было показано, что мелатонин, назначенный в дозе 2 и 5 мг/кг, оказался эффективным в предотвращении орофациальной ПД при длительном назначении галоперидола [Naidu P.S. et al, 2003].

Впервые в клинической практике использовать мелатонин в лечении ПД попытались Е. Шамир с соавторами в 2000-м году. В их пилотном открытом исследовании участвовали 19 пациентов с ПД, а мелатонин назначался в дозе 2 мг на ночь в виде простой (не пролонгированной) фор-

мы [Shamir E. et al, 2000]. При этом авторы данного исследования пришли к выводу, что мелатонин в этой дозе и в непролонгированной форме неэффективен в качестве средства лечения ПД.

Через год эти же авторы провели двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по исследованию эффективности мелатонина в терапии ПД. В этом исследовании мелатонин назначался уже в дозе 10 мг/сут, в пролонгированной форме, на ночь, в течение 6 недель. Выборка составляла 22 пациента с шизофренией, осложнившейся ПД в результате длительного лечения АП. В результате этого исследования ими было показано достоверное снижение выраженности клинических проявлений ПД в группе мелатонина, по сравнению с плацебо ($P < 0,01$). Кроме того, в данном исследовании авторы также показали хорошую переносимость и безопасность мелатонина в указанной дозировке. За всё время исследования авторами не было зафиксировано каких-либо побочных явлений или осложнений от терапии им [Shamir E. et al, 2001]. В то же время в другом двойном слепом РКИ, в котором мелатонин применялся в течение 12 недель у 7 пациентов с ПД в дозе 20 мг/сут, значительное улучшение было диагностировано только у 2 пациентов [Castro F. et al, 2011]. Однако, учитывая ограниченность наших возможностей помочь больным с ПД, даже столь небольшой процент улучшения, достигаемый при терапии мелатонином, заслуживает внимания.

Вместе с тем, авторы ряда опубликованных на сегодняшний день систематических обзоров и мета-анализов подчёркивают, что на данный момент доказательства эффективности мелатонина в терапии ПД являются недостаточно убедительными, и что для окончательного решения вопроса об его эффективности или неэффективности в терапии ПД необходимы дальнейшие исследования, в частности, более масштабные, многоцентровые, хорошо спланированные, методологически безупречные РКИ [Nelson L.A. et al, 2003; Carta M.G. et al, 2004; Werneke U. et al, 2006].

Акатизия

Акатизия – это частый побочный эффект при терапии АП, особенно ТАП, но также и многими ААП. Вероятность развития акатизии при терапии разными АП различна, и может составлять от почти 80% (для арипипразола), до единичных описанных случаев (для илоперидона), в зависимости от рецепторного профиля конкретного АП [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016]. Акатизия также довольно нередко возникает при терапии

АД, особенно классов СИОЗС и СИОЗСИН, а также при терапии некоторыми непсихотропными препаратами [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Патогенетические механизмы развития акатизии до сих пор остаются не до конца выясненными, и, в отличие от механизмов патогенеза лекарственного паркинсонизма, не сводятся к простой блокаде D_2 рецепторов стриатума. Одна из теорий, объясняющих патогенез акатизии, связывает её с возникающим на фоне D_2 блокады компенсаторным повышением норадренергической и глутаматергической активности в скорлупе прилежащего ядра (*nucleus accumbens*), и дисбалансом между нервными импульсами, идущими в нижележащие структуры мозга от скорлупы и от тела прилежащего ядра [Lohr J.B. et al, 2015]. Другая теория придаёт важное значение в патогенезе акатизии развивающемуся при блокаде D_2 рецепторов нигростриарной системы окислительному стрессу и свободнорадикальному повреждению нейронов, подтверждением чего может быть клиническая эффективность в уменьшении акатизии таких антиоксидантов, как витамин Е [Lohr J.B. et al, 2015].

Важно отметить, что акатизия почти всегда сопровождается субъективным чувством тревоги, беспокойства, внутреннего напряжения, дискомфорта, и что при ней эффективны различные агенты с анксиолитическим действием [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Мелатонин, обладающий мощным анксиолитическим и антиоксидантным действием, а также способностью косвенно повышать активность ГАМКергических систем мозга и снижать активность глутаматергических и норадренергических систем, давно рассматривается как потенциальный терапевтический агент в профилактике и лечении акатизии [Lohr J.B. et al, 2015]. Так, в частности, описан интересный клинический случай пациента с шизофренией, у которого мелатонин был назначен как корректор инсомнии, что привело к одновременному уменьшению проявлений акатизии и ЭПС, а при отмене мелатонина акатизия и острые дискинезии возникли вновь [Giladi N., Shabtai H., 1999].

Метаболический синдром

Повышение массы тела на фоне приёма АП или АД является распространённым ПЭ психотропной терапии. По мнению некоторых авторов, этот ПЭ в той или иной степени затрагивает до 72% пациентов с шизофренией в острой фазе лечения и особенно в фазе длительного поддерживающего лечения [De Hert M. et al, 2011 (b)]. Повышение массы тела статистически чаще происходит при назначении некоторых

ААП, по сравнению с ТАП [Lett T.A. et al, 2012]. Исследования показывают, что среди всех АП наибольший риск увеличения массы тела имеют клозапин и оланзапин, а наименьший — аripипразол и zipрасидон [Wirshing D.A. et al, 1999; Gothelf D., 2002; Kinon B.J. et al, 2001; Lett T.A. et al, 2012].

Между тем, повышение массы тела на фоне ПФТ приводит к развитию таких метаболических ПЭ, как инсулинорезистентность тканей, гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия. Это, в свою очередь, приводит к повышению долгосрочного риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии (ГБ), атеросклероза сосудов, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), к повышению риска сердечно-сосудистых катастроф, таких, как острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или инсульт, и, как следствие, к повышению риска сердечно-сосудистой и общей преждевременной смертности [Fontaine K.R. et al, 2001]. Кроме того, прибавка массы тела снижает общее качество жизни пациентов и их приверженность к терапии, что ставит под угрозу соблюдение ими в долгосрочном плане предписанного врачом режима поддерживающей или профилактической терапии [Allison D.B. et al, 2003].

Сочетание повышенной массы тела, нарушенной толерантности к глюкозе или гиперинсулинемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии и склонности к артериальной гипертензии, называют МС. Для диагностики МС достаточно наличия любых трёх из перечисленных критериев.

Одной из важных проблем в лечении вызванного ПФТ увеличения массы тела является чрезвычайно низкая терапевтическая эффективность традиционных диетологических методов, заключающихся в модификации диеты, увеличении физической активности, а также в фармакологическом подавлении аппетита с помощью некоторых анорексигенных препаратов [Graham K.A. et al, 2005]. Для такой неэффективности существует множество причин. В частности, свойственные шизофрении или депрессивным состояниям апатические, анергические и абулические проявления, наряду с вызываемыми ПФТ седацией, сонливостью, заторможенностью, снижением двигательной активности, затрудняют выполнение рекомендаций по увеличению физической активности и соблюдению диеты. Вызываемое психотропными препаратами повышение аппетита, иногда очень значительное, а также замедление под влиянием АП основного обмена и

небольшое снижение температуры тела, также играют роль в недостаточной эффективности традиционных мер борьбы с прибавкой массы тела [Graham K.A. et al, 2005].

Всё вышесказанное обусловило необходимость в систематическом поиске новых методов борьбы с прибавкой массы тела и ожирением на фоне ПФТ, в частности, путём прямого фармакологического влияния на энергообмен, на его циркадианные колебания, регуляцию аппетита и др.

Между тем, достаточно давно известно, что мелатонин, наряду с другими эндокринными факторами, играет существенную роль в регуляции энергообмена, аппетита и распределения жира в организме. В частности, не случайна корреляция физиологического старения у людей и животных как с повышением общей массы тела и увеличением процента висцерального (центрального, брюшного) жира, так и со снижением концентрации циркулирующего в крови мелатонина и уменьшением его секреции [Grad B.R., Rozencwaig R., 1993; Nelson R.J., Demas G.E., 1997; Rasmussen D.D. et al, 1999; Cardinali D.P. et al, 2011].

В экспериментах на животных показано, что пинеалэктомия (удаление эпифиза) приводит к повышению массы тела и увеличению процента висцерального жира подопытных животных, по сравнению с контрольной группой, а введение пинеалэктомизированному животному мелатонина предотвращает развитие этих изменений [Peschke D. et al, 1987]. Более того, показано, что дополнительное назначение экзогенного мелатонина предотвращает или уменьшает выраженность экспериментального МС у самцов крыс с интактным эпифизом, причём как в модели физиологического возрастного МС, так и в модели фармакологически индуцированного МС [Vinogradova I., Anisimov V., 2013]. Соответственно, была выдвинута гипотеза, согласно которой в патофизиологических механизмах развития МС может участвовать дисрегуляция секреции мелатонина эпифизом и связанная с ней дисрегуляция активности супрахиазмальных ядер (СХЯ) гипоталамуса [Vinogradova I., Anisimov V., 2013]. Исходя из этого предположения, была выдвинута гипотеза о том, что мелатонин, оказывая непосредственное регулирующее влияние на активность СХЯ, может снизить вызванные ПФТ неблагоприятные метаболические ПЭ [Vinogradova I., Anisimov V., 2013].

Кроме того, известно, что в регуляции цикла «сон-бодрствование» участвуют множество нейроэндокринных и иммунологических факторов, и что одну из главных «скрипок» в этом оркестре играет мелатонин, влияющий и на секрецию других гормонов (в частности, гипоталамусом

и гипопизмом), и на активность иммунокомпетентных клеток и суточный ритм секреции ими цитокинов. В свою очередь, этот оркестр регулирует и метаболизм, и гомеостаз массы тела [Mostafavi S.A. et al, 2012].

В одном двойном слепом РКИ от 2014 года мелатонин использовался в дозе 3 мг/сут на ночь, в сравнении с плацебо, в качестве средства предотвращения метаболических ПЭ, вызванных приёмом оланзапина, у 48 пациентов с первым эпизодом шизофрении [Modabbernia A. et al, 2014]. Все пациенты были рандомизированы в две группы, одна из которых получала оланзапин в комбинации с 3 мг/сут мелатонина на ночь, а другая – оланзапин в сочетании с плацебо, на протяжении 8 недель исследования. При этом авторами было показано, что добавление мелатонина к терапии оланзапином оказалось сопряжено со статистически достоверно меньшим увеличением массы тела, меньшим увеличением окружности талии, концентрации триглицеридов, глюкозы и инсулина в плазме крови, по сравнению с группой плацебо [Modabbernia A. et al, 2014].

В другом 8-недельном двойном слепом РКИ участвовали 44 пациента, получающих ПФТ (20 пациентов с БАР и 24 пациента с шизофренией или ШАР). Изучалось влияние мелатонина на такие проявления МС, как масса тела, артериальное давление, липидный профиль крови, уровень холестерина, глюкозы и инсулина [Romo-Nava F. et al, 2014]. Пациенты были рандомизированы в группу плацебо (n=24) или в группу, которой назначался мелатонин в дозе 5 мг/сут на ночь (n=20) [Romo-Nava F. et al, 2014]. При этом в группе мелатонина было зарегистрировано статистически достоверное снижение артериального давления (особенно диастолического), снижение массы тела, улучшение метаболических параметров (липидного и гликемического профилей) [Romo-Nava F. et al, 2014]. В ещё одном исследовании показано, что мелатонин значительно уменьшает повышение уровня общего холестерина, глюкозы и инсулина и неблагоприятные изменения в соотношении липидных фракций, по сравнению с плацебо, на фоне приёма ПФТ (P=0,032) [Mostafavi A. et al, 2014].

Мостафави с соавторами в упоминавшейся выше работе от 2014 года также показали, что назначение мелатонина с целью коррекции диссомнических нарушений или для нормализации циркадного ритма, стабилизации цикла «сон-бодрствование» приводит к попутному улучшению метаболических параметров, даже если это изначально и не ставилось целью назначения мелатонина [Mostafavi A. et al, 2014].

Предшествовавшее упомянутому РКИ пилотное исследование тех же авторов показало, что добавление мелатонина в качестве сопутствующего лечения пациентам, получающим ПФТ, снижает скорость набора массы тела, выраженность проявлений МС, и попутно оказывает положительное влияние на качество ночного сна, стабильность ритмов «сон-бодрствование» и на выраженность ЭПС и акатизии [Mostafavi A. et al, 2014].

В 2016 году был опубликован небольшой мета-обзор, включивший в себя 4 РКИ (3 из них по мелатонину и 1 по синтетическому агонисту мелатониновых МТ₁ рецепторов рамелтеону), посвящённый изучению эффективности мелатонина или мелатонинергических препаратов в профилактике и лечении МС. В сумме во всех трёх исследованиях участвовали 138 пациентов с разными психическими патологиями (БАР, ШАР, шизофрения). Из них 71 получали активное лечение (мелатонин или рамелтеон), и 67 составили группу контроля, получавшую плацебо [Wang H.R. et al, 2016]. Авторами мета-обзора было показано, что мелатонин статистически достоверно эффективен в снижении среднего уровня артериального давления, как одного из проявлений МС, у больных с БАР. Однако изменения артериального давления не достигли статистической значимости у больных с шизофренией и ШАР, хотя был зарегистрирован числовой тренд в пользу его эффективности [Wang H.R. et al, 2016]. Вместе с тем, теми же авторами показано, что мелатонин эффективен в улучшении липидного и гликемического профилей и в снижении массы тела или предотвращении её увеличения как у больных с шизофренией или ШАР, так и у пациентов с БАР. Таким образом, можно говорить о том, что существуют доказательства потенциальной пользы мелатонина или мелатонинергических агонистов в уменьшении проявлений одного или нескольких компонентов МС у пациентов с различными психическими расстройствами, на фоне ПФТ [Wang H.R. et al, 2016].

Важно отметить, что во всех упомянутых исследованиях систематически показывалась хорошая переносимость и безопасность применения мелатонина в коррекции МС, отсутствие или малая вероятность ПЭ при его применении [Wang H.R. et al, 2016].

В свете вышеприведённых данных, Р. Хауленд считает, что сегодня мелатонин можно рекомендовать любым пациентам, которые будут получать или уже получают ПФТ, потенциально способствующую набору массы тела и развитию метаболических нарушений, с целью профилактики этих ПЭ или их лечения [Howland R.H., 2015].

Таблица №1.

Влияние мелатонина на основные компоненты МС при назначении ПФТ

Проявление метаболического синдрома	Обоснованность применения и возможная терапевтическая эффективность мелатонина
<i>Увеличение массы тела/ожирение</i>	Подавление выработки мелатонина может лежать в основе патогенеза ожирения [Reiter R.J. et al, 2012].
<i>Гиперхолестеринемия</i>	Мелатонин снижает уровень липидов в сыворотке у млекопитающих, а также снижает окислительный стресс у пациентов с СД. В экспериментах на животных показано, что длительное введение мелатонина крысам с СД уменьшает гиперлипидемию и гиперинсулинемию [Nishida S., 2005]. Известно, что пинеалэктомия приводит к повышению уровня холестерина в крови экспериментальных животных [Sandyk R., Awerbuch G.I., 1994]. В исследованиях у больных с рассеянным склерозом показано, что повышение уровня холестерина сопровождается параллельным снижением выработки мелатонина, что свидетельствует о влиянии секреции мелатонина на обмен холестерина [Sandyk R., Awerbuch G.I., 1994].
<i>Гиперлипидемия</i>	Мелатонин снижает концентрацию липопротеидов в плазме и тормозит их окисление [Túnez L. et al, 2002; Butun I. et al, 2013]. Доказано, что применение ААП у взрослых приводит к увеличению концентрации триглицеридов до 45% [Newsome J.W., Haupt D.W., 2006]. Установлено, что при применении мелатонина содержание общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП проявляют менее выраженную тенденцию к росту на фоне приёма ПФТ [Meyer J.M., Koro C.E., 2004].
<i>Гипергликемия / гиперинсулинемия</i>	Снижение выработки мелатонина, повышение секреции инсулина и снижение чувствительности тканей к инсулину являются типичными проявлениями старения организма [Cuesta S. et al, 2013]. В экспериментах на животных показано, что мелатонин снижает уровень глюкозы и инсулина [Cuesta S. et al, 2013].

Гиперпролактинемия

Введение экзогенного мелатонина экспериментальным животным приводит к снижению концентрации пролактина в плазме крови животных [Esquifino A. et al, 1989]. Известно, что мелатонин играет регулируемую роль в секреции пролактина и её циркадианных колебаниях.

В пилотном открытом исследовании, в котором участвовали 19 больных с гиперпролактинемией, вызванной применением ПФТ, введение экзогенного мелатонина в дозе 20 мг/сут привело к значительному снижению уровня пролактина в плазме крови [Lissoni P. et al, 1990].

Эректильная дисфункция

Показано, что окислительный стресс и вызываемые им нарушения в функционировании эндотелия сосудов играют важную роль в развитии эректильной дисфункции. В то же время мелатонин, являясь мощным антиоксидантом, способен оказывать ангиопротективное действие, уменьшать окислительное повреждение клеток эндотелия сосудов, одновременно повышая в них генерацию оксида азота (II) и способствуя расширению сосудов (вазодилатации), в том числе в сосудах пениса. За счёт этого мелатонин может оказывать положительное действие при эректильной дисфункции [Tavukçu H.H. et al, 2014]. Эксперименты на животных также показывают, что введение экзогенного мелатонина приводит к повышению сексуальной активности подопытных животных [Drago F., Busa' L., 2000].

Существует даже предположение, что тот факт, что пик сексуальной активности у человека, как правило, приходится либо на вечер, либо на раннее утро (откуда, собственно, и пошло выражение «спать» как эвфемизм сексуальной активности) – имеет какое-то отношение к физиологическим циркадным ритмам секреции мелатонина. С другой стороны, известно, что гипомелатонинергические состояния (недосыпание, депрессия, тревожные состояния) тесно ассоциируются с нарушениями сексуальной функции [Drago F., Busa' L., 2000].

С учётом этих данных, применение мелатонина в комплексной терапии эректильной дисфункции, наряду с другими мерами, выглядит обоснованным.

Нарушения ритма сердца

В экспериментах на животных показано, что мелатонин способен снижать частоту возникновения желудочковых аритмий [Diez E.R. et al, 2009]. Также известно, что мелатонин обладает кардиопротективными эффектами, например, в модели ишемии-реперфузии миокарда, и может служить средством профилактики аритмий в этих условиях [Vazan R., Ravingerova T., 2015].

Безусловно, мелатонин не может заменить такие «классические» антиаритмические препараты, традиционно применяющиеся для профи-

лактики и коррекции нарушений сердечного ритма, вызываемых ПФТ, как β -блокаторы, фенитоин (дифенин), препараты калия и магния. Однако его применение в составе комплексной профилактики или терапии нарушений ритма при приёме таких кардиотоксичных препаратов, как ТЦА, тиоридазин, некоторые современные ААП, с учётом его низкой токсичности и хорошей переносимости, малой вероятности развития ПЭ от приёма мелатонина, является вполне обоснованным.

Электролитные нарушения

Показано, что мелатонин не вполне понятным механизмом (вероятно, включающим в себя взаимодействие с мелатониновыми рецепторами почек, а также влияние на внутриклеточный обмен катионов) способствует задержке в организме ионов калия, кальция и магния и умеренному повышению их уровней в плазме крови, особенно значительному на фоне наличия предсуществующего их дефицита [Heidrich J.P. et al, 2000]. Таким образом, мелатонин может быть также полезным в комплексной терапии (наряду с дополнительным введением в организм соответствующих ионов) коррекции вызываемых терапией АП электролитных нарушений, в частности гипокалиемии, гипокальциемии и гипомагниемии.

С другой стороны, показано также, что секреция самого мелатонина снижается и суточный ритм его секреции может извращаться при гипокальциемии (поскольку кальций играет роль в регуляции его секреции) или гипомагниемии (поскольку магний необходим для работы одного из ферментов цепи биосинтеза мелатонина). Нарушается также передача мелатонинового сигнала внутрь клеток [Boguszewska A., Pasternak K., 2004]. Таким образом, состояния ионного дефицита (в том числе и вызванные психотропной терапией) являются одновременно и мелатонин-дефицитными, и назначение при них мелатонина обосновано ещё и в качестве заместительной терапии этого дефицита.

Судороги

Показано, что мелатонин обладает противосудорожной активностью, которую связывают с его способностью повышать ГАМКергическую нейротрансмиссию в головном мозге и реципрокно ингибировать глутаматергическую нейротрансмиссию (что, как известно, является общим конечным механизмом действия всех известных на сегодняшний день антиконвульсантов, независимо от их первичного механизма действия) [Vanach M. et al, 2011]. В связи с этим предложено рассматривать мелатонин как пер-

спективный терапевтический агент для лечения эпилепсии в будущем, по мере накопления доказательной базы по его применению в этих целях [Schmidt D. et al, 2016].

Однако недавний Кокрэйновский обзор показал, что доказательная база для применения мелатонина в качестве противоэпилептического средства на данный момент является недостаточной и не позволяет его рекомендовать в этом качестве, и указал, что для решения вопроса о возможности и целесообразности его применения в этом качестве необходимы дополнительные качественные РКИ [Banach M. et al, 2011].

Вместе с тем, хотя мелатонин, очевидно, не может быть **единственным** средством (монотерапией) при лечении эпилепсии (ввиду слабости и ненадёжности доказательной базы по его применению в этом качестве), на наш взгляд, уже имеющиеся данные о его противосудорожной активности, в сочетании с его низкой токсичностью и малым количеством побочных эффектов, а также в сочетании с известными фактами о том, что инсомния способствует снижению судорожного порога и проявлениям эпилепсии, позволяют рекомендовать мелатонин уже сегодня в составе **комплексной** терапии эпилепсии, наряду с применением противосудорожных препаратов с большой доказательной базой. Его можно также рекомендовать в качестве одного из средств профилактики судорожных явлений при применении таких препаратов, как АП и АД, понижающие судорожный порог.

Заключение

Как видно из приведённых нами выше данных, мелатонин является перспективным средством профилактики и коррекции широкого спектра побочных эффектов психиатрического лечения: нейрокогнитивных, диссомнических, водно-электролитных, метаболических, экстрапирамидных, сексуальных и кардиологических. Доказательная база для его применения в таком качестве различна для разных сфер его применения и разных видов побочных эффектов. Наиболее убедительной, на данный момент, выглядит доказательная база для применения мелатонина в качестве корректора диссомнических и когнитивных ПЭ от ПФТ и ЭСТ, а также в качестве средства лечения и профилактики ПД, акатизии и МС.

Учитывая весьма низкую токсичность мелатонина, малое количество ПЭ при его применении, а также ограниченность терапевтических альтернатив при лечении таких трудно обратимых побочных эффектов психотропной терапии, как ПД или МС, следует рекомендовать более

широкое его применение в качестве средства профилактики и коррекции побочных эффектов ПФТ и ЭСТ, как в монорежиме, так и в комбинации с другими корректорами.

Перспективным также выглядит проведение дальнейших исследований относительно возможности применения мелатонина в коррекции таких побочных эффектов ПФТ, как судороги или гиперпролактинемия, доказательная база по которым на данный момент пока недостаточна.

Список литературы / References

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Когнитивные нарушения при депрессиях: клиническое значение и современные возможности терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2015. Т. 17. №. 4. С. 40–45 (Bekker R.A., Bykov Yu.V. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2015. V. 17. №. 4, pp. 40–45).
2. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы // Consilium Medicum. http://con-med.ru/upload/iblock/ea/psi_akatisia2.pdf (дата обращения: 17.08. 2017) (Bekker R.A., Bykov Yu.V. *Consilium Medicum*. http://con-med.ru/upload/iblock/ea/psi_akatisia2.pdf)
3. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Минимизация когнитивных нарушений при электросудорожной терапии: реалии и перспективы (Обзор литературы с комментариями и рекомендациями) (I часть: Теоретическая) // В мире научных открытий. 2016. Т. 81. №. 10. С. 54–92 (Bykov Yu.V., Bekker R.A. *V mire nauchnykh otkrytiy*. 2016. V. 81. №. 10, pp. 54–92).
4. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Минимизация когнитивных нарушений при электросудорожной терапии: реалии и перспективы (Обзор литературы с комментариями и рекомендациями) (II часть: Практическая) // В мире научных открытий. 2016. Т. 84. №. 12. С. 200–272 (Bykov Yu.V., Bekker R.A. *V mire nauchnykh otkrytiy*. 2016. V. 84. №. 12, pp. 200–272).
5. Быков Ю.В., Ханнанова А.Н., Беккер Р.А. Мелатонин и бензодиазепины в лечении инсомнии: за и против (обзор литературы) // В мире научных открытий. 2016. Т. 79. №. 7. С. 60–82 (Bykov Yu.V., Khannanova A.N., Bekker R.A. *V mire nauchnykh otkrytiy*. 2016. V. 79. №. 7, pp. 60–82).
6. Allison D.B., Mackell J.A., McDonnell D.D. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia // *Psychiatric Services*. 2003. T. 54. №. 4. С. 565–567.
7. Aruna A.S., Murungi J. H. Fluphenazine-induced neuroleptic malignant syndrome in a schizophrenic patient // *Annals of Pharmacotherapy*. 2005. T. 39. №. 6. С. 1131–1135.

8. Baandrup L., Fagerlund B., Glenthøj B. Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2017. Т. 267. №. 2. С. 163–171.
9. Banach M. et al. Melatonin in experimental seizures and epilepsy // *Pharmacological Reports*. 2011. Т. 63. №. 1. С. 1–11.
10. Boguszewska A., Pasternak K. Melatonin and bio-elements // *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2004. Т. 17. №. 101. С. 528–529.
11. Butun I. et al. The effects of different doses of melatonin on lipid peroxidation in diet-induced hypercholesterolemic rats // *Bratislavske lekarske listy*. 2013. Т. 114. №. 3. С. 129–132.
12. Cardinali D.P. et al. Disrupted chronobiology of sleep and cytoprotection in obesity: possible therapeutic value of melatonin // *Neuro Endocrinol Lett*. 2011. Т. 32. №. 5. С. 588–606.
13. Carta M.G. et al. Tardive dyskinesia: review of the literature // *La Clinica terapeutica*. 2004. Т. 155. №. 4. С. 127–133.
14. Castro F. et al. Effectiveness of melatonin in tardive dyskinesia // *Investigacion clinica*. 2011. Т. 52. №. 3. С. 252–260.
15. Cho C. H., Lee H. J. Oxidative stress and tardive dyskinesia: pharmacogenetic evidence // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013. Т. 46. С. 207–213.
16. Correll C. U. et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents // *Jama*. 2009. Т. 302. №. 16. С. 1765–1773.
17. Cuesta S. et al. Melatonin can improve insulin resistance and aging-induced pancreas alterations in senescence-accelerated prone male mice (SAMP8) // *Age*. 2013. Т. 35. №. 3. С. 659–671.
18. Daniels S. R. et al. Overweight in children and adolescents // *Circulation*. 2005. Т. 111. №. 15. С. 1999–2012.
19. De Hert M. et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice // *European Psychiatry*. 2011. Т. 26. №. 3. С. 144–158.
20. De Hert M. et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care // *World psychiatry*. 2011. Т. 10. №. 1. С. 52–77.

21. Diez E.R. et al. A novel electrophysiologic effect of melatonin on ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in isolated rat hearts // *Journal of pineal research*. 2009. T. 46. №. 2. C. 155–160.
22. Divac N. et al. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects // *BioMed research international*. 2014. T. 2014. C. 656–370.
23. Dodd S., S Fernandes B., M Dean O. Future directions for pharmacotherapies for treatment-resistant bipolar disorder // *Current neuropharmacology*. 2015. T. 13. №. 5. C. 656–662.
24. Drago F. et al. Acute low doses of melatonin restore full sexual activity in impotent male rats // *Brain research*. 2000. T. 878. №. 1. C. 98–104.
25. Esquifino A.I. et al. Melatonin effects on prolactin secretion in pituitary-grafted female rats // *Journal of endocrinological investigation*. 1989. T. 12. №. 3. C. 171–176.
26. Findling R.L., Steiner H., Weller E.B. Use of antipsychotics in children and adolescents // *The Journal of clinical psychiatry*. 2005. T. 66. C. 29–40.
27. Fontaine K.R. et al. Estimating the consequences of antipsychotic induced weight gain on health and mortality rate // *Psychiatry research*. 2001. T. 101. №. 3. C. 277–288.
28. Glazer W.M., Morgenstern H., Doucette J.T. Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications // *The Journal of clinical psychiatry*. 1993. T. 54. №. 4. C. 133.
29. Giladi N., Shabtai H. Melatonin-induced withdrawal emergent dyskinesia and akathisia // *Movement disorders*. 1999. T. 14. №. 2. C. 381–382.
30. Golmirzaei J. et al. Psychopharmacology of attention-deficit hyperactivity disorder: effects and side effects // *Current pharmaceutical design*. 2016. T. 22. №. 5. C. 590–594.
31. Gothelf D. et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine // *American Journal of Psychiatry*. 2002. T. 159. №. 6. C. 1055–1057.
32. Grad B.R., Rozenzwaig R. The role of melatonin and serotonin in aging: update // *Psychoneuroendocrinology*. 1993. T. 18. №. 4. C. 283–295.
33. Graham K.A. et al. Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine // *American Journal of Psychiatry*. 2005. T. 162. №. 9. C. 1744–1746.
34. Hansen M.V. et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Breast cancer research and treatment*. 2014. T. 145. №. 3. C. 683–695.

35. Heidrich J.P. et al. On-Line Analysis of Electrolytes in Extracorporeally Circulating Blood: Application of a Rat Model to Examine the Effect of a Single Pharmacological Dose of Melatonin on Electrolyte Levels in Blood // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2000. T. 38. №. 3. C. 215–220.
36. Howland R.H. Melatonin, Liraglutide, and Naltrexone/Bupropion for the Treatment of Obesity and Medication-Related Weight Gain // *Journal of psychosocial nursing and mental health services*. 2015. T. 53. №. 6. C. 19–22.
37. Huang G., Fu Q., Xu J. Potential torsades de pointes triggered by hypokalemia related to olanzapine in a patient with implantable cardioverter-defibrillator // *Journal of clinical psychopharmacology*. 2014. T. 34. №. 5. C. 651–652.
38. Jeste D.V. Tardive dyskinesia in older patients // *The Journal of clinical psychiatry*. 1999. T. 61. C. 27–32.
39. Jeste D.V. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults // *The Journal of clinical psychiatry*. 2004. T. 65. C. 21–24.
40. Jones P.B. et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1) // *Archives of general psychiatry*. 2006. T. 63. №. 10. C. 1079–1087.
41. Khasawneh F.T., Shankar G.S. Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia // *Cardiology Research and Practice*. 2014. T. 2014. C. 273060.
42. Kinon B.J. et al. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia // *The Journal of clinical psychiatry*. 2001. T. 62. №. 2. C. 92.
43. Kleinberg D.L. et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // *Journal of clinical psychopharmacology*. 1999. T. 19. №. 1. C. 57–61.
44. Krill R.A., Kumra S. Metabolic consequences of second-generation antipsychotics in youth: appropriate monitoring and clinical management // *Adolescent health, medicine and therapeutics*. 2014. T. 5. C. 171.
45. Lai I.C. et al. Analysis of genetic variations in the human melatonin receptor (MTNR1A, MTNR1B) genes and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in schizophrenia // *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011. T. 12. №. 2. C. 143–148.
46. Lett T.A. P. et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications // *Molecular psychiatry*. 2012. T. 17. №. 3. C. 242.
47. Lieberman J.A. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N Engl J Med*. 2005. T. 2005. №. 353. C. 1209–1223.

48. Lin Y.C. et al. Hypokalemia Following Rapid Titration of Quetiapine Treatment. Authors' reply // *The Journal of clinical psychiatry*. 2008. T. 69. №. 1. C. 165–166.
49. Lissoni P. et al. A study of pineal-prolactin interaction: prolactin response to an acute melatonin injection in patients with hyperprolactinemia // *Journal of endocrinological investigation*. 1990. T. 13. №. 2. C. 85–89.
50. Lohr J.B., Kuczenski R., Niculescu A.B. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia // *CNS drugs*. 2003. T. 17. №. 1. C. 47–62.
51. Lohr J. B. et al. The clinical challenges of akathisia // *CNS spectrums*. 2015. T. 20. №. S1. C. 1–16.
52. Maldonado M.D., Reiter R.J., Pérez-San-Gregorio M.A. Melatonin as a potential therapeutic agent in psychiatric illness // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009. T. 24. №. 5. C. 391–400.
53. Meyer J.M., Koro C.E. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review // *Schizophrenia research*. 2004. T. 70. №. 1. C. 1–17.
54. Milovanovic D.R. et al. Risperidone-associated hypocalcemia // *American Journal of Psychiatry*. 2010. T. 167. №. 12. C. 1533–1534.
55. Modabbernia A. et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study // *Journal of psychiatric research*. 2014. T. 53. C. 133–140.
56. Mohammadi M.R. R. et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial // *Iranian journal of psychiatry*. 2012. T. 7. №. 2. C. 87–92.
57. Morera-Fumero A.L., Abreu-Gonzalez P. Role of melatonin in schizophrenia // *International journal of molecular sciences*. 2013. T. 14. №. 5. C. 9037–9050.
58. Mostafavi A. et al. Melatonin decreases olanzapine induced metabolic side-effects in adolescents with bipolar disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Acta Medica Iranica*. 2014. T. 52. №. 10. C. 734.
59. Mostafavi S.A. et al. Dietary intake, growth and development of children with ADHD in a randomized clinical trial of Ritalin and Melatonin co-administration: Through circadian cycle modification or appetite enhancement? // *Iranian journal of psychiatry*. 2012. T. 7. №. 3. C. 114.
60. Naidu P.S. et al. Possible mechanism of action in melatonin attenuation of haloperidol-induced orofacial dyskinesia // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2003. T. 74. №. 3. C. 641–648.
61. Nelson L.A., McGuire J.M., Hausafus S.N. Melatonin for the treatment of tardive dyskinesia // *Annals of Pharmacotherapy*. 2003. T. 37. №. 7–8. C. 1128–1131.

62. Nelson R.J., Demas G.E. Role of melatonin in mediating seasonal energetic and immunologic adaptations // *Brain research bulletin*. 1997. Т. 44. №. 4. С. 423–430.
63. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2006. Т. 51. №. 8. С. 480–491.
64. Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus // *Endocrine*. 2005. Т. 27. №. 2. С. 131.
65. Pacia S.V., Devinsky O. Clozapine-related seizures Experience with 5,629 patients // *Neurology*. 1994. Т. 44. №. 12. С. 2247–2247.
66. Peschke D., Peschke E., Mess B. Circannual rhythm and increase of body weight and food intake in the young Wistar rat following pinealectomy and ganglionectomy // *Neuroendocrinology Letters*. 1987. Т. 9. №. 5. С. 321–327.
67. Pringsheim T. et al. Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with second-generation antipsychotic use in children and youth // *Paediatrics & child health*. 2011. Т. 16. №. 9. С. 590–598.
68. Rasmussen D.D. et al. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels // *Endocrinology*. 1999. Т. 140. №. 2. С. 1009–1012.
69. Raviña T., Raviña P., Gutierrez J. Acquired long QT syndrome: Risperidone-facilitated triggered activity and Torsades de Pointes during complete AV block. I // *International journal of cardiology*. 2007. Т. 116. №. 3. С. 416–420.
70. Ray W.A. et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death // *New England Journal of Medicine*. 2009. Т. 360. №. 3. С. 225–235.
71. Reiter R.J. et al. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression // *Annals of medicine*. 2012. Т. 44. №. 6. С. 564–577.
72. Romo-Nava F. et al. Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial // *Bipolar disorders*. 2014. Т. 16. №. 4. С. 410–421.
73. Sandyk R. Tardive dyskinesia in bipolar disorders: Possible role of pineal melatonin // *International journal of neuroscience*. 1990. Т. 52. №. 3–4. С. 233–238.
74. Sandyk R. The relationship of pineal calcification to subtypes of tardive dyskinesia in bipolar patients // *International Journal of Neuroscience*. 1990. Т. 54. №. 3–4. С. 307–313.
75. Sandyk R., Awerbuch G.I. The relationship between melatonin secretion and serum cholesterol in patients with multiple sclerosis // *International journal of neuroscience*. 1994. Т. 76. №. 1–2. С. 81–86.

76. Sandyk R., Kay S.R. The relationship of pineal calcification and melatonin secretion to the pathophysiology of tardive dyskinesia and Tourette's syndrome // *International journal of neuroscience*. 1991. T. 58. №. 3-4. C. 215–247.
77. Scarff J.R., Casey D.A. Newer oral atypical antipsychotic agents: a review // *Pharmacy and Therapeutics*. 2011. T. 36. №. 12. C. 832.
78. Scheuer C. et al. Effect of topical application of melatonin cream 12.5% on cognitive parameters: A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study in healthy volunteers // *Journal of Dermatological Treatment*. 2016. T. 27. №. 6. C. 488–494.
79. Shamir E. et al. Is melatonin treatment effective for tardive dyskinesia? // *The Journal of clinical psychiatry*. 2000. T. 61. №. 8. C. 556–558.
80. Shamir E. et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study // *Archives of general psychiatry*. 2001. T. 58. №. 11. C. 1049–1052.
81. Shulman M. et al. Managing cardiovascular disease risk in patients treated with antipsychotics: a multidisciplinary approach // *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2014. T. 7. C. 489.
82. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press, 2013.
83. Stevenson R.J. Amisulpride overdose: suggested management of prolonged QTc // *Emergency Medicine Journal*. 2010. T. 27. №. 7. C. 565–565.
84. Tavukçu H.H. et al. Melatonin and tadalafil treatment improves erectile dysfunction after spinal cord injury in rats // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2014. T. 41. №. 4. C. 309–316.
85. Tordjman S. et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives // *International journal of molecular sciences*. 2013. T. 14. №. 10. C. 20508–20542.
86. Trotti L.M., Karroum E.G. Melatonin for sleep disorders in patients with neurodegenerative diseases // *Current neurology and neuroscience reports*. 2016. T. 16. №. 7. C. 63.
87. Túnez I. et al. Effect of melatonin on hyperlipidemic nephropathy under constant light exposure // *Journal of physiology and biochemistry*. 2002. T. 58. №. 2. C. 109–114.
88. Vazan R., Ravingerova T. Protective effect of melatonin against myocardial injury induced by epinephrine // *Journal of physiology and biochemistry*. 2015. T. 71. №. 1. C. 43–49.
89. Vermeeren A., Coenen A.M. Effects of the use of hypnotics on cognition // *Progress in brain research*. 2011. T. 190. C. 89–103.

90. Vilhelmsson A. Depression and Antidepressants: A Nordic Perspective //Frontiers in Public Health. 2013. Т. 1. С. 30.
91. Vinogradova I., Anisimov V. Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens // Biogerontology. 2013. Т. 14. №. 4. С. 401–409.
92. Wang H.R., Woo Y.S., Bahk W.M. The role of melatonin and melatonin agonists in counteracting antipsychotic-induced metabolic side effects: a systematic review //International clinical psychopharmacology. 2016. Т. 31. №. 6. С. 301–306.
93. Werneke U., Turner T., Priebe S. Complementary medicines in psychiatry // The British Journal of Psychiatry. 2006. Т. 188. №. 2. С. 109–121.
94. Wirshing D.A. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // The Journal of clinical psychiatry. 1999. Т. 60. №. 6. С. 358.
95. Yildiz M. et al. State of the art psychopharmacological treatment options in seasonal affective disorder // Psychiatria Danubina. 2016. Т. 28. №. 1. С. 1–29.
96. Zisapel N. Melatonin/dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting // Cellular and molecular neurobiology. 2001. Т. 21. №. 6. С. 605–616.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Беккер Роман Александрович, магистр в области компьютерных наук, исследователь в области психофармакотерапии
Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве
а/я 653, Беер-Шева, 8410501, Израиль
rbekker1@gmail.com

Ханнанова Ангелина Наилевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница имени В.А. Гиляровского» Департамента здравоохранения Москвы
ул. Матросская Тишина, 20, г. Москва, Российская Федерация
a.khannanova@gmail.com

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи
Ставропольский Государственный Медицинский Университет
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, Ставропольский край, Российская Федерация
yubykov@gmail.com

DATA ABOUT THE AUTHORS

Bekker Roman Aleksandrovich, M.Sc., Researcher

Ben-Gurion University of the Negev

P.O.B. 653, Beer-Sheva, 8410501, Israel

rbekker1@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0773-3405

ResearcherID: J-7724-2016

Hannanova Angelina Nailevna, PhD, Head of the Department

Psychiatric Hospital named after V.A.Gilyarovsky

20, Matrosskaya Tishina Str., Moscow, Russian Federation

a.khannanova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5765-2259

ResearcherID: L-4631-2016

Bykov Yuriy Vitalevich, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology,

Intensive Care and Emergency Medical Care

Stavropol State Medical University

310, Mira Str., Stavropol, Russian Federation

yubykov@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4705-3823

ResearcherID: K-1888-2016